

VERKALKUNGEN DER BRUSTDRÜSE UNTER BESONDERER
BERÜCKSICHTIGUNG VON MIKROVERKALKUNGEN ---

Radiographische, mikroradiographische und histologische Untersuchungen

Withold Riedel
—

1974
—

Aus dem INSTITUT FÜR KLINISCHE STRAHLENKUNDE
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz

VERKALKUNGEN DER BRUSTDRÜSE UNTER BESONDERER
BERÜCKSICHTIGUNG VON MIKROVERKALKUNGEN ---
Radiographische, mikroradiographische und hi-
stologische Untersuchungen

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der
Johannes Gutenberg - Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen vorgelegt von

Withold Riedel

aus Salzgitter

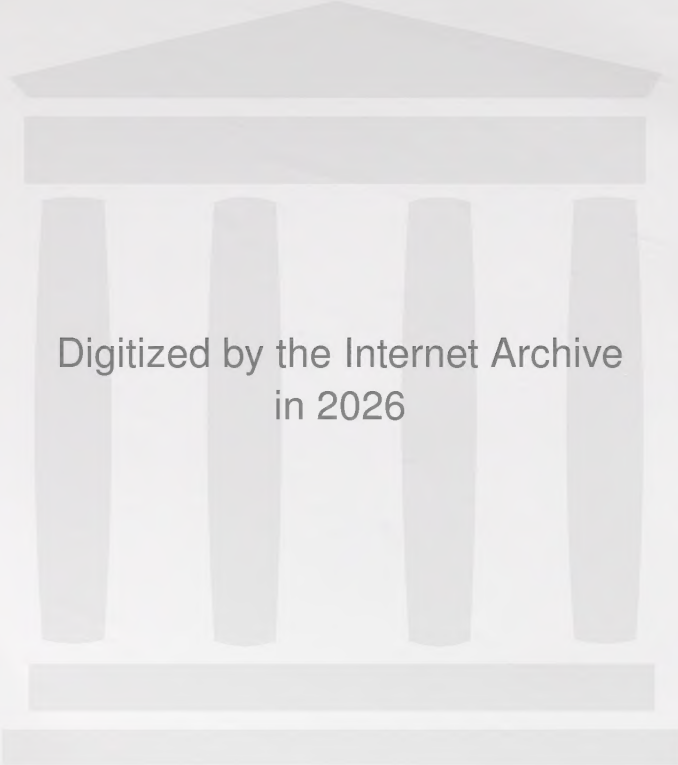
M a i n z , 1 9 7 4



Fachbereichsdekan : Professor Dr. R. WOLF

Referent : Professor Dr. H.H. STELZIG

Korreferent : Professor Dr. R. HULSE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552610_0056

Inhaltsverzeichnis:

I. Einleitung	Seite 1
II. Material und Methodik	Seite 7
III. Ergebnisse eigener Untersuchungen	Seite 14
IV. Diskussion	Seite 41
V. Zusammenfassung	Seite 51
VI. Literaturverzeichnis	Seite 54
Abbildungen	Seite 16-19

I. EINLEITUNG

In der Brustdrüse finden sich auf Mammographien häufig kleine punktförmige Verkalkungen mit Durchmessern unter 2, meist sogar unter 1 mm. Diese Verkalkungen sind mit Salzkörnern und Streusand verglichen worden. Sie sind unsystematisch angeordnet und kommen an umschriebenen Stellen der Mamma, solitär oder in Haufen liegend, zum Nachweis und werden als Mikroverkalkungen bezeichnet.

LEBORGNE (1951) erkannte als erster den diagnostischen Wert dieser Mikroverkalkungen, die er in 30 % der von ihm geröntgten Mammarkarzinome sah. Die Mikroverkalkungen fanden sich sowohl innerhalb als auch außerhalb von radiographisch sichtbaren Tumorknoten, aber auch auf Mammographien ohne abgrenzbare Tumorverschattung.

LEVITAN (1964) unterschied 2 Formen von Mikroverkalkungen:

1. Granuläre, feine, unregelmäßige Verkalkungen in großer Anzahl, die vor allem beim Comedo-Karzinom vorkommen. Diese ca. 1 - 2 mm großen Verkalkungen sind nach LEVITAN (1964) mammographisch gut zu erkennen.
2. Psammöse, d.h. sandartige, unter 1 mm, meist sogar unter 0,1 mm große Verkalkungen. Dieser Verkalkungstyp ist nach LEVITAN (1964) nur mikroskopisch erkennbar.

EGAN (1964) teilte die Mikroverkalkungen in mehr als 5 verschiedene Typen ein und postulierte 3 Kriterien für karzinom-typische Verkalkungen. Diese pathognomonischen Mikroverkalkungen müssen nach EGAN (1964):

1. klein sein und keine Tendenz zur Konglomeratbildung zeigen,
2. zu einem meßbaren Bezirk in der Mamma gehören,

3. unzählbar sein, jedoch mindestens mehr als neun punktförmige Verkalkungen umfassen.

Auch KOEHL et al. (1970) beschrieben verschiedene Verkalkungsmuster im Zusammenhang mit Malignomen der Mamma:

1. Sehr winzige, zahlreiche, sandartige Flecken.
2. Größere, umschriebene, unregelmäßige Granula verschiedener Ausdehnung.
3. Schmale, runde oder punktförmige Haufen.
4. Diffuse, bizarre Kalkspritzer.

ROSEN et al. (1970) hielten lokalisierte punktförmige Verkalkungen schon bei einer Anzahl von 3 Kalkpunkten auf der Mammographie für verdächtig, die sich bei sklerosierender Adenose, Papillomatose, aber auch bei intraduktalem Karzinom fanden. Weit auseinanderliegende, solitäre, feine Verkalkungen dagegen waren nach ROSEN et al. (1970) gewöhnlich nicht mit einem Karzinom verbunden, aber mit sklerosierender Adenose oder anderen mastopathischen Veränderungen.

PRECHTEL und PÜSCHL (1973) fanden in 1/3 der von ihnen untersuchten duktalem Karzinome grobgranuläre, ca. 1 - 2 mm große Verkalkungen, die als Folge von retinierten Nekrosen im Gangsystem entstanden waren. Mikroverkalkungen unter 1 mm wiesen sie in 25% der Adenosis-Fälle, aber auch in intraduktalen Karzinomen nach. Sie schlossen daraus, daß solche Verkalkungen nicht beweisend seien für ein Karzinom, jedoch würden Anhäufungen solcher Mikroverkalkungen den Verdacht auf das Vorliegen eines infiltrierenden Karzinoms mit Sklerosierung verstärken.

Mit der Genese und Morphologie der Verkalkungen in der Mamma beschäftigten sich unter anderem GERSHON-COHEN et

al. (1953), HAMPERL (1968), BRANDT und BÄSSLER (1969) sowie STEGNER und PAPE (1972):

HAMPERL (1968) unterschied neben Gefäßwandverkalkungen 3 Ablagerungsformen: grobschollige, grobgranuläre und feingranuläre (= psammöse) Verkalkungen, die intrazellulär und interstitiell auftreten können. HAMPERL bezog sich vor allem auf die Befunde von LEVITAN (1964) und stellte fest, daß grobgranuläre Verkalkungen vor allem beim Comedo-Karzinom entstehen, das in Milchgängen wächst. Hier soll nach HAMPERL (1968) eine Kalzifikation nekrotischer Tumoranteile erfolgen.

Die kleineren psammösen Verkalkungen liegen nach dem gleichen Autor gewöhnlich in den Lichtungen von Drüsen oder im Drüsenepithel. Dabei sei es nicht sicher, ob hier zunächst eine Verkalkung des eingedickten Sekretes die Zellen schädigt, so daß sie in die Kalkmassen mit einbezogen würden, oder ob es zunächst zu einer Nekrose von Einzelzellen käme.

Die grobscholligen Verkalkungen sind charakteristisch für die Comedo-Karzinome, die in den Milchgängen entstehen. Sie sind oft mit einer dicken Schicht aus Eosinophilie assoziiert.

sklerosierender Adenose, und in Mamma-Karzinomen, sobald diese mit Sekret gefüllte Lichtungen gebildet hatten.

Selten beobachtete HAMPERL (1968) plumpe Verkalkungen von einigen mm Größe, die sich im hyalinen Stroma bei Mastopathie und Karzinom, auch in hyalin verödeten Fibroadenomen und in der hyalinen Kapsel von Lipomen und Zystenwänden finden. Auch in erweiterten Milchgängen treten solche Verkalkungen auf, hier charakterisiert durch ihre anuläre, die Lichtung füllende oder lineare Gestalt.

Nach STEGNER und PAPE (1972) beginnen die zellulären Verkalkungen als feingranuläre elektronendichte Niederschläge im Zytoplasma vorwiegend organellenreicher Zellpartien, die durch appositionelles Wachstum und Konglomeratbildung an Größe gewinnen und zur Zelldegeneration führen.

BRANDT und BÄSSLER (1969) berichteten, daß nach mechanischer Sekretstauung die intrazelluläre Verkalkung, nach Zellschädigung aber die interstitielle Verkalkung dominiert. Es kommt zu einer Calciumanreicherung im Sekret und daraufhin zu einer zunehmenden Calciumaufnahme in das Drüsenepithel. BRANDT und BÄSSLER schrieben dazu: "Es wird vermutet, daß Häufigkeit und Ausmaß dieser Verkalkungen auf der Fähigkeit der Drüsenzelle beruht, aktiv Calcium in höherer Konzentration als im Blutserum abzugeben." Die im Stützgewebe lokalisierten groben Kalkschollen, die sich bei fibrös-cystischer Mastopathie, in Karzinomen, aber auch in Fibroadenomen und im hyalinisierten Karzinom finden, werden als Folge einer sekundären Störung der Abfuhr von Cysteninhalten angesehen, die durch die Störung der Abfuhr von Cysteninhalten bedingt ist. Dadurch werde es möglich, daß Cysteninhalte bei Mastopathie oder in Geschwülsten gebildete Sekrete in das Stroma gelangen und durch physikalisch-chemische Alteration der Grundsubstanz Voraussetzungen schaffen für eine Verkalkung.

Nach Angaben in der Literatur wurden Mikroverkalkungen in 29 % bis über 60 % der Fälle von Mamma-Karzinomen nachgewiesen:

LEVITAN et al. (1964), 29 %

GERSHON-COHEN et al. (1953), 30 - 40 %

BLACK und YOUNG (1965), 39 %

EGAN (1960/69), 35 - 48 %

BUCHWALD et al. (1970), 43 %

HOEFFKEN (1968), über 60 %

(siehe dazu auch Tabelle 1).

Die meisten Untersucher beschränken sich auf den mammographischer Nachweis der Mikroverkalkungen, nur einige Autoren wiesen die Verkalkungen auch histochemisch nach, und zwei Untersucher führten mikroradiographische Untersuchungen durch, LEVITAN (1964) in 3 Fällen, HASSLER (1969) in 217 Fällen.

Zusammenfassend ergibt sich, daß zur Klärung der Morphologie und Morphogenese der Verkalkungen der Brustdrüse wesentliche Beiträge geleistet worden sind, daß aber insbesondere Formen, Häufigkeit und diagnostische Wertigkeit der mammographisch erfaßbaren sogenannten Mikroverkalkungen eine unterschiedliche Beurteilung gefunden haben. Es erschien daher angezeigt, in einer größeren Untersuchungsreihe nicht nur mammographische und histologische sowie histochemische Befunde bezüglich des Vorkommens von Verkalkungen miteinander zu vergleichen, sondern zugleich die mikroradiographische Untersuchungsmethode systematisch einzusetzen.

AUTOR	Jahr	Zahl davon der ma- Fälle ligne		Häufigkeit von Mikroverkalkungen in % bei den verschiedenen Methoden 1 - 4 (b = benigne Erkrankung; m = Malignome)			
				1	2	3	4
Black und Young	1965	320	118	m 39% b 13%	m 42%	ø	ø
Buchwald et al.	1970	324	?	m 43% b 5%	ø	ø	ø
Egan	1960	245	245	m 48%	ø	ø	ø
Gershon-Cohen et al.	1953	425	?	+	ø	ø	ø
Gershon-Cohen et al.	1962	300	300	m 30%	ø	ø	ø
Gershon-Cohen	1970	?	?	m 35%	ø	ø	ø
Giarelli et al.	1962	371	371	ø	ø	+	ø
Gros	1963	?	?	m 33%	ø	ø	ø
Hamperl	1968	?	?	m 33%	ø	m 50% b 25%	ø
Hassler	1969	217	61	ø	+	+	m 33% "carcinom- calcifications" b 29% "benigne calcifications"
Hermanutz et al.	1972	200	100	m 33% b 14%	ø	ø	ø
Hoefken	1969	?	?	m 60%	ø	ø	ø
Koehl et al.	1970	1484	450	+	+	m 62% b 23%	ø
Leborgne	1951	?	?	+	+	+	ø
Levitan	1964	240	78	+	m 20% b +	m 58% b +	+
Miceli et al.	1970	400	?	m 31%	ø	+	ø
Rosen et al.	1970	?	?	ø	m 54% b 23%	ø	ø
Sherard et al.	1962	277	245	ø	m 72% b 22%	ø	ø

Tabelle 1 :
Übersicht über die Methode der von verschiedenen Autoren durchgeführten Untersuchungen zum Nachweis von Mikroverkalkungen in der Mamma mit Angabe der prozentualen Häufigkeit von Mikroverkalkungen bei den einzelnen Untersuchungen, getrennt für benigne und maligne Erkrankungen.

Methoden:

1. Mammographie
2. Röntgen einer dicken Gewebsscheibe, zum Teil in Paraffin gebettet
3. Histologie
4. Mikroradiogramm

Zeichenerklärung:

- + : Diese Methode wurde angewandt, keine Häufigkeitsangabe des Autors.
- ø : Diese Methode wurde nicht angewandt.

II. M A T E R I A L U N D M E T H O D I K

A. UNTERSUCHUNGSMATERIAL

Das dieser Untersuchung zugrunde liegende Material kann wie folgt gegliedert werden:

1. Mammographiebefunde und histologische Befunde nach Probebiopsie (278 Fälle):

Aus den 1970 und 1971 im Institut für Klinische Strahlenkunde der Johannes Gutenberg - Universität Mainz durchgeführten Mammographien wurden 278 Fälle ermittelt, bei denen in engem zeitlichen Zusammenhang mit der Mammographie eine Probebiopsie durchgeführt wurde. Die histologische Untersuchung der Biopsiepräparate erfolgte im Pathologisch-Anatomischen Institut (Dir.: Prof.Dr. H. Bredt) oder in der Frauenklinik (Dir.: Prof.Dr. V. Friedberg). Es wurden 201 benigne und 77 maligne Veränderungen der weiblichen Brustdrüse diagnostiziert.

2. Sektionspräparate weiblicher Mammæ (7 Fälle):

Aus dem laufenden Sektionsgut des Jahrgangs 1972 wurden bei 7 weiblichen Verstorbenen die Brustdrüsen in toto präpariert. In keinem dieser Fälle bestand als Grundleiden eine Mammaerkrankung, auch lagen keine mammographisch erhobenen Röntgenbefunde vor.

3. Biopsiepräparate weiblicher Mammæ (120 Fälle):

Aus den im Pathologischen Institut zur feingeweblichen Untersuchung eingehenden Operationspräparaten des Jahrgangs 1972 wurden 120 Mammatumoren, 64 benigne und 56 maligne Erkrankungen, röntgenologisch auf Kalkeinlagerungen untersucht, nachdem aus den Präparaten für die histo-morphologische Diagnostik Material entnom-

men worden war. In diesen Fällen lagen keine praeoperativen Mammographien vor.

B. METHODIK

1. Die histologischen Befunde der unter A.1. beschriebenen Fälle wurden mit den schriftlich fixierten Mammographiebefunden verglichen. Weiterhin wurden Häufigkeit und Formen der mammographisch erkennbaren Verkalkungen erfaßt.

2. Die unter A.2. und A.3. beschriebenen Präparate wurden mit Hilfe der Mammographie, der Mikroradiographie und der Histologie auf Kalkeinlagerungen untersucht.

2.1. Mammographie

2.1.1. Von den unter A.2. angeführten Präparaten wurden in unfixiertem Zustand Röntgenaufnahmen des ganzen Drüsenkörpers angefertigt, anschließend daran wurden die Präparate in ca. 1,5 cm dicke planparallele Scheiben geschnitten und erneut geröntgt.

2.1.2. Für die Röntgenaufnahmen wurde ein Röntgengerät SIEMENS TRIDOROS 3 mit speziellem Zusatz verwendet, der die Regelung der Röhrenspannung auf 30 kV gestattet. Als Röntgenfilm wurde der folienlose KODAK DEFINIX MEDICAL verwendet, ein besonders feinkörniger Röntgenfilm mit hohem Auflösungsvermögen. Der Film-Focus-Abstand betrug einheitlich 1 m, die Expositionszeit durchschnittlich 1 sec. entsprechend 400 mAs, bei 30 kV Röhrenspannung. Diese technischen Daten liegen in einem für spezielle Weichteilaufnahmen günstigen Bereich (EGAN, 1964, BUCHWALD, 1968 und GERSHON-COHEN, 1970).

2.1.3. Die so gefertigten Röntgenaufnahmen wurden auf tumorverdächtige und kalkhaltige Gewebsbezirke untersucht. Die entsprechenden Gewebsteile wurden herausgeschnitten und für die folgenden Untersuchungen in 4 %igem neutralen Formalin fixiert, da sich in dem üblicherweise verwendeten sauren Formalin der eventuell vorhandene Kalk auflösen würde (ASCHOFF, 1902).

2.1.4. Die unter A.3. angeführten Biopsiepräparate wurden zunächst in 4 %igem neutralen Formalin fixiert, anschließend daran wurden Röntgenaufnahmen der Biopsien mit der oben angeführten Weichteil-Röntgenaufnahmetechnik angefertigt. Diese Röntgenaufnahmen wurden anschließend auf Kalkvorkommen geprüft.

2.2. Mikroradiographie

2.2.1. Die unter A.2. und A.3. angeführten Präparate (zusammen 127 Fälle) wurden zur Mikroradiographie vorbereitet. Dazu wurden sie der modifizierten von-Kossa-Reaktion (MEYER und STELZIG, 1967) unterworfen, indem sie in toto für 48 Stunden in eine 1 %ige Silbernitratlösung gelegt wurden. Die dabei entstehende Reaktion zwischen Calcium und Silber läßt den Kalk im Mikroradiogramm und im histologischen Präparat besser erkennen. Nach 48 Stunden wurden von jedem Präparat mit dem Gefriermikrotom 200 bis 250 µ dicke Scheiben für die Mikroradiographie und parallel dazu 15 µ dicke Scheiben für die Histologie geschnitten.

2.2.2. Die Mikroradiographie wurde unter Zwischenschaltung einer 6 µ dicken, nicht schattengebenden Mylar-Folie

zwischen Präparaten und Röntgenplatten hergestellt. Als Strahlenquelle wurde ein mit Chromo-Röhre ar-
mierter Micro 60 (C.H.F.Müller, Hamburg) benutzt. Die Belichtungszeiten betrugen 5 - 10 Minuten (meist 5 min) bei 20 kV und 8mA. Der Film-Focus-Ab-
stand betrug 19,5 cm. Als Filmmaterial wurden Ge-
vaert-Scientia NUC VO 7 - Röntgenplatten (500 Li-
nien/mm) verwendet. Entwicklung 5 min in Methinol-
U Gevaert, Fixation in handelsüblichem Fixierbad. Die Korngröße der Platten läßt eine ausreichende
photomikroskopische Vergrößerung zu.

2.2.3. Die lichtmikroskopische Beurteilung der Mikroradio-
graphien erfolgte bei 40facher Vergrößerung. Es wur-
den Vorkommen, Form und Größe der Kalkbefunde be-
urteilt. Von einigen Präparaten wurden Mikrofoto-
graphien angefertigt.

2.3. Histologische Untersuchung

2.3.1. Zur Färbung der histologischen Präparate wurde in
einem Teil der Fälle in der Technik nach von-Kossa,
jedoch ohne nochmalige Anwendung von Silbernitrat,
in einem anderen Teil der Fälle mit Haematoxylin-
Eosin gegengefärbt. Dabei erwies sich, daß bei der
HE-Färbung der Kalk nach Vorbehandlung des Gewebes
mit der modifizierten von-Kossa-Reaktion (MEYER und
STELZIG, 1967) besser zu erkennen war als bei der
nochmaligen Färbung nach von-Kossa.

2.3.2. Die Präparate wurden auf Kalkbefunde untersucht,
die Auswertung erfolgte nur qualitativ nach dem
ja/nein-System.

3. Statistische Untersuchung

Für einzelne Verkalkungstypen ergaben sich nur geringe Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit bei benignen und malignen Erkrankungen der Mamma. Für die Prüfung, ob diese Unterschiede statistisch gesichert werden können oder ob sie nur zufällig auftreten, gibt SACHS (1972) den Vierfelder χ^2 -Test an:

Allgemein formuliert führt die Klassifizierung von n Objekten nach 2 Merkmalspaaren zu 4 Gruppen verschiedener Häufigkeit, den beobachteten Häufigkeiten a, b, c und d, und damit zu einer sogenannten Vierfeldertafel:

	Merkmalspaar 1 :		Summen
	Merkmal 1.1.	Merkmal 1.2.	
Merkmalspaar 2 :			
Merkmal 2.1.	a	b	a+b
Merkmal 2.2.	c	d	c+d
Summen	a+c	b+d	a+b+c+d

Für die vorliegende Untersuchung über Verkalkungen der Mamma ergibt sich folgende Vierfeldertafel mit dem

Merkmalspaar 1 = histologische Dignität : 1.1. benigne

1.2. maligne

Merkmalspaar 2 = Typ der Verkalkung : 2.1. vorhanden

2.2. nicht vorhanden

	Erkrankungen der Mamma		Summen
	benigne	maligne	
Präparate mit Verkalkungen vom Typ ...	a	b	a+b
Präparate ohne Verkalkungen vom Typ ...	c	d	c+d
Summen	a+c	b+d	a+b+c+d = n

Die Häufigkeiten werden auf Proportionalität geprüft nach folgender Fragestellung: Ist die ermittelte höhere relative Häufigkeit eines Verkalkungstyps bei benignen bzw. malignen Erkrankungen ein Zufall oder läßt sie sich statistisch sichern? Für die statistischen Tests werden 2 Hypothesen aufgestellt: Die NULLHYPOTHESE besagt, daß die Verhältnisse $a:(c+a)$ und $b:(d+b)$ sich nur zufällig unterscheiden (daraus folgt: $a:(c+a) = b:(d+b)$). Die ALTERNATIVHYPOTHESE besagt, daß das Verhältnis $a:(c+a)$ größer ist als $b:(d+b)$. Die Entscheidung über die Ablehnung einer der beiden Hypothesen wird mittels der Teststatistik

$$\hat{\chi}^2 = \frac{n (ad - bc)^2}{(a+b)(a+c)(c+d)(b+d)}$$

gefällt.

Der $\hat{\chi}^2$ -Wert wird verglichen mit einem kritischen Wert χ^2 .

Dieser kritische Wert beträgt:

2,706 bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05 (= 5%),
5,412 bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,01 (= 1%) und
9,550 bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,001 (= 0,1%).

Ist das nach obiger Formel berechnete $\hat{\chi}^2$ kleiner als der entsprechende Vergleichswert, so ist die Alternativhypothese bei der entsprechenden Irrtumswahrscheinlichkeit abgelehnt.

Das bedeutet dann, daß die beobachteten Häufigkeiten nicht im Gegensatz zur Nullhypothese stehen. Die ermittelte höhere relative Häufigkeit dieses Verkalkungstyps bei benignen bzw. malignen Erkrankungen läßt sich demnach statistisch nicht sichern.

Die Nullhypothese wird abgelehnt, sobald der $\hat{\chi}^2$ - Wert gleich oder größer wird als der entsprechende kritische Wert bei entsprechender Irrtumswahrscheinlichkeit. Wird

die Nullhypothese abgelehnt, dann ist die Alternativhypothese bei entsprechender Irrtumswahrscheinlichkeit gesichert und damit statistisch signifikant.

III. ERGEBNISSE EIGENER UNTERSUCHUNGEN

1. Systematische Gruppierung der Mikroverkalkungen nach röntgenmorphologischen Gesichtspunkten:

1.1. Auf den Mammographien, also makroskopisch erkennbar, fanden sich drei Typen punktförmiger Verkalkungen, die als Mikroverkalkung bezeichnet werden können:

Typ 1 : solitäre, punktförmige Mikroverkalkungen innerhalb oder außerhalb von Herdbefunden;

Typ 2 : mehrere solcher punktförmigen Mikroverkalkungen in einem Drüsenkörper, einzeln liegend;

Typ 3 : zahlreiche punktförmige Mikroverkalkungen, herdförmig angeordnet an einer oder mehreren Stellen (Abb. 1).

Neben diesen Mikroverkalkungen erschienen im Röntgenbild auch grobe intraduktale oder interstitielle Kalkeinlagerungen (Abb. 2). Außerdem wurden Gefäßverkalkungen beobachtet, wie sie auch an anderen Orten im Körper vorkommen.

1.2. Auf den Mikroradiogrammen, also in der Regel nur mikroskopisch erkennbar, fanden sich vier verschiedene Verkalkungsmuster:

Typ B 1 : solitäre, rundliche, intraduktale oder interstitielle Verkalkungen;

Typ B 2 : mehrere solcher rundlicher intraduktaler oder interstitieller Verkalkungen in einem Präparat (Abb. 3);

Typ B 3 : besonders grobschollige Kalkpartikeln, die z.T. kristallartig (drusenartig) wirken.

Dieser Typ B 3 ist auch makroskopisch zu erkennen. (Abb. 4+5)

Typ M : teils einige, teils zahlreiche, gelegentlich unzählige umschriebene Verkalkungen, die entweder in einem oder mehreren unterschiedlich großen und unterschiedlich geformten, aber abgrenzbaren Gewebsarealen eines Präparates konzentriert sind (Abb. 6) oder mehr oder weniger diffus im gesamten Präparat zum Nachweis kommen (Abb. 7). Form und Größe der einzelnen Verkalkungen sind außerordentlich variabel. Neben punkt-, komma- und strichförmigen Einzelverkalkungen fanden sich unterschiedlich große und unterschiedlich geformte Kalkkörner und Kalkschollen. Vereinzelt waren bizarre, baumartige oder kristallähnliche Einzelverkalkungen nachweisbar. Eine typische Form oder typische Größe der Einzelverkalkungen können nicht genannt werden. Auffallend waren größere schollenartige Einzelverkalkungen, die nicht selten in den Zentren herdförmig angeordneter kleiner Einzelverkalkungen beobachtet wurden. (Abb. 8)

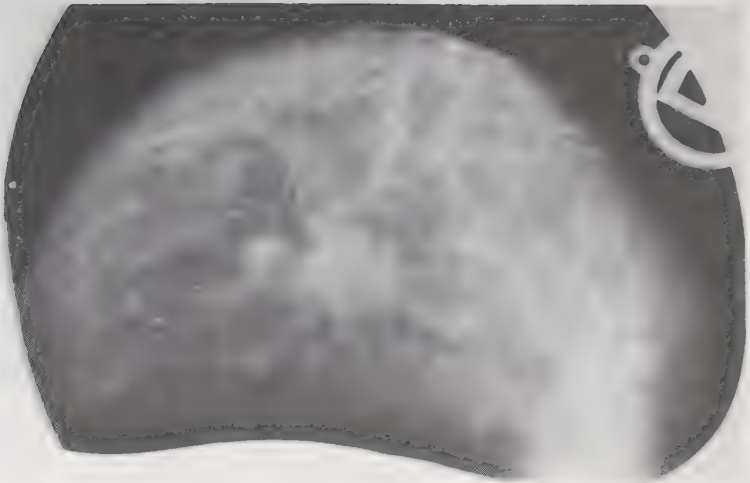


Abb. 1 : Mammographie mit zahlreichen punktförmigen Mikroverkalkungen (Typ 3) innerhalb und außerhalb des Tumorschattens bei Carcinoma solidum simplex (J.Nr.586/70 Frauenklinik Mainz)



Abb. 2 : Mammographie mit zahlreichen groben intraduktalen Verkalkungen bei Mastopathie (J.Nr. 557/70 Frauenklinik Mainz)

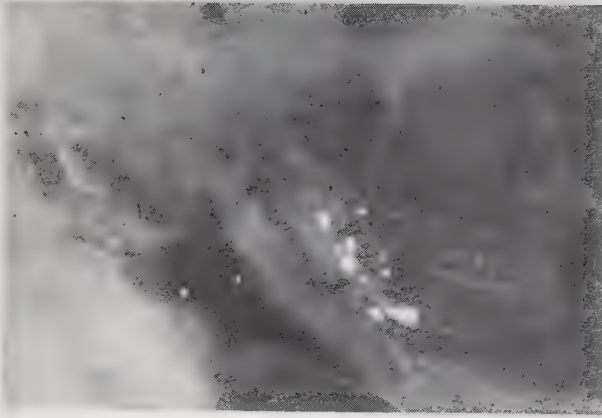


Abb. 3 :

Mikroradiographie mit mehreren solitären, rundlichen interstitiellen Verkalkungen (Typ B 2) in einem Carcinoma scirrhosum (J.Nr. 6866/72 - Pathologisches Institut Mainz) - 40-fache Vergrößerung -

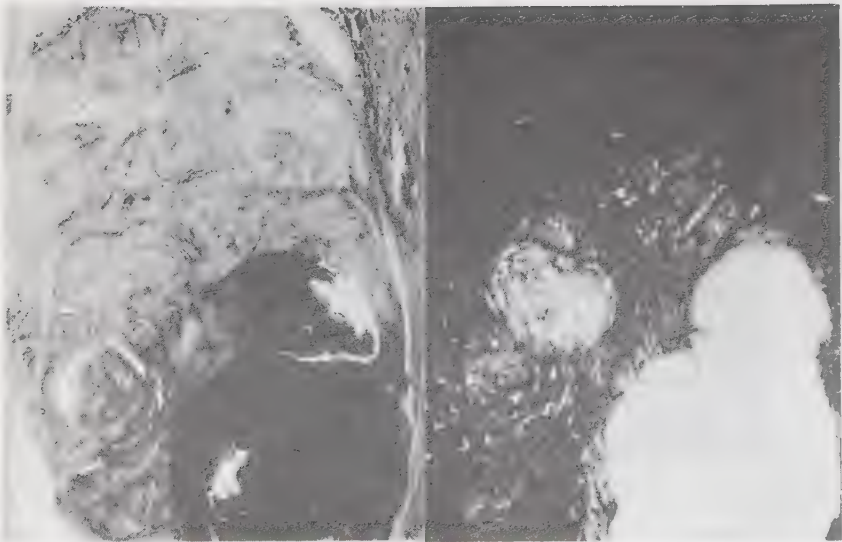


Abb. 4 und 5 : Histologisches Bild (Abb. 4) und Mikroradiographie (Abb.5) einer grobscholligen Kalkpartikel (Typ B 3) in einem Fibroadenom (J.Nr.5692/72 Pathologisches Institut Mainz) - 40-fache Vergrößerung -

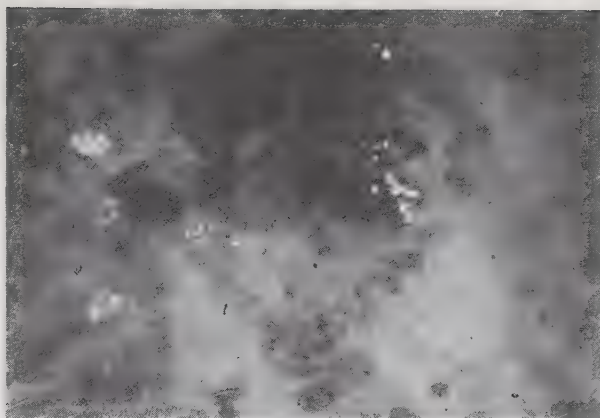


Abb. 6 : Mikroradiographie mit Mikroverkalkungen vom Typ M in verschiedenen Gewebsarealen bei Adenofibromatose (J.Nr.4611/72 Pathologisches Institut Mainz)
- 40-fache Vergrößerung -

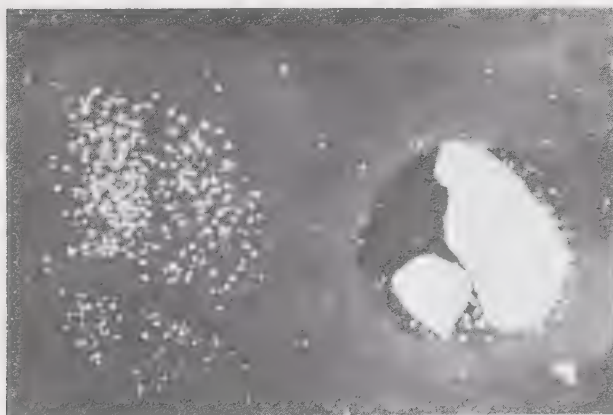


Abb. 7 : Mikroradiographie mit diffus im Gewebe verstreuten Mikroverkalkungen vom Typ M und einer groben intraduktalen Verkalkung bei einem medullären Karzinom (J.Nr.4380/72 Pathologisches Institut Mainz)
- 40-fache Vergrößerung -

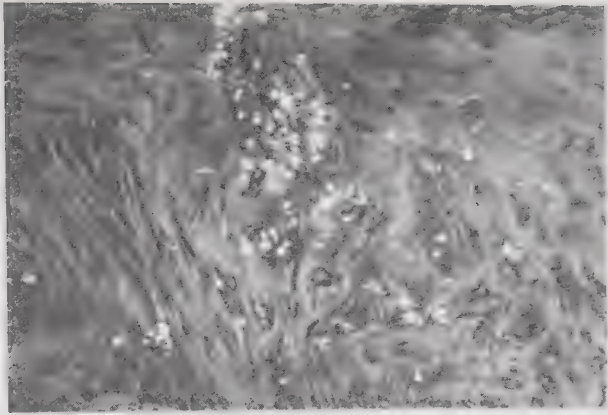


Abb. 8 : Mikroradiographie mit feinen, punkt-, komma- und strichförmigen Verkalkungen vom Typ M und einigen interstitiellen Verkalkungen vom Typ B 2 bei einem scirrhösen Karzinom (J.Nr.8418/72 Pathologisches Institut Mainz) - 40-fache Vergrößerung -

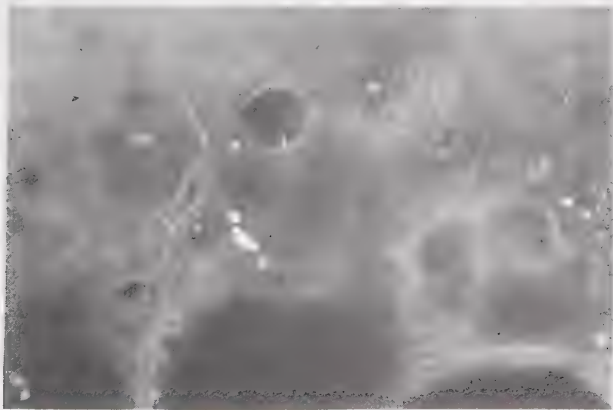


Abb. 9 : Mikroradiographie mit feinen Mikroverkalkungen vom Typ M und mehreren rundlichen interstitiellen Verkalkungen vom Typ B 2 bei einem Adenokarzinom (J.Nr.4233/72 Pathologisches Institut Mainz) - 40 fache Vergrößerung -

2. Vergleich von Röntgenbefunden der weiblichen Brustdrüse mit der Histologie und Untersuchung auf vorkommende Verkalkungsformen mit besonderer Berücksichtigung von Mikroverkalkungen:

Von den 278 untersuchten Fällen waren 201 benigne Mammaerkrankungen. In 126 Fällen stellte der Radiologe die exakte Diagnose "benigne", in weiteren 28 Fällen wurde keine exakte Diagnose gestellt, aber Malignität ausgeschlossen. In den verbleibenden 47 Fällen wurde Malignomverdacht geäußert oder Malignität nicht sicher ausgeschlossen. Fibroadenome wurden nur in 2 Fällen radiologisch erkannt. Da das Fibroadenom ähnliche Röntgenbefunde wie die Mastopathie zeigen kann, wurde die Diagnose Mastopathie für Fibroadenom als richtig angesehen.

In 172 Fällen (= 85,6 %) fanden sich keine Verkalkungen. Bei 29 Patientinnen waren Verkalkungen makroskopisch nachweisbar. Dabei fanden sich in 17 Fällen (= 8,4%) grobschollige bzw. Gefäßverkalkungen. Nur 12 Fälle (= 6%) zeigten punktförmige Verkalkungen in oder außerhalb von Herdbefunden, allerdings war in 8 dieser Fälle jeweils nur eine einzige Kalkpartikel nachweisbar.

In 77 Fällen der Untersuchungsreihe wurde histologisch ein Karzinom festgestellt. Davon erkannte der Radiologe 65, während 12 als benigne fehlagnostiziert wurden wegen Fehlen eines malignen Herdbefundes, z.B. bei ausgeprägten mastopathischen Veränderungen der Mamma. Als richtige Diagnose "maligne" galten auch Befunde, nach denen Malignität nicht sicher auszuschließen war und zur Probebiopsie geraten wurde.

Bei 45 Karzinomen bestand keine Verkalkung (= 58,4 %). Vereinzelte gröbere duktales oder grobschollige Kalkeinlagerungen waren bei 4 der Karzinome nachweisbar, wobei in 2 Fällen dieser Gruppe zugleich Mikroverkalkungen zur Darstellung kamen. Mikroverkalkungen vom Typ 2 und 3 ohne andere, grobschollige Kalkpartikel fanden sich in 26 Fällen (= 33,8 %). In 2 weiteren Fällen war jeweils nur eine punktförmige Kalkpartikel vom Typ 1 auf der Mammographie zu erkennen, weshalb diese Fälle nicht in die Gruppe mit typischen Mikroverkalkungen eingeordnet werden können (siehe Tab. 2).

	benigne		maligne		Summe
	N	%	N	%	N
ohne Verkalkung	172	85,6	45	58,4	217
gröbere duktales oder grobschollige Verkalkung	17	8,4	4	5,2	21
solitäre punktförmige Verkalkung (Typ 1)	8	4	2	2,6	10
typischer Mikrokalk (Typ 2 und 3)	4	2	26	33,8	30
Summe	201	100,0	77	100,0	278

Tabelle 2 : Übersicht über Anzahl und Erscheinungstyp der Verkalkungen bei benignen und malignen Mammaerkrankungen

Bei der Gliederung der Karzinome nach den histologischen Geschwulsttypen ergab sich für das duktales Karzinom mit 8 von 14 Fällen die größte Mikroverkalkungsrate, während

das Carcinoma solidum simplex mit 5 von 14 Fällen und das Carcinoma medullare et adenomatosum mit 3 von 9 Fällen eine geringere Mikroverkalkungsrate aufweisen (siehe Tab.3).

	----- Karzinom-Typ -----							Summe	
	1	2	3	4	5	6	7	N	%
ohne Verkalkung	4	8	22	5	1	1	4	45	58,4
solitäre punktförmige Verkalkung (Typ 1)	1	1	0	0	0	0	0	2	2,6
typische Mikroverkalkungen (Typ 2 und 3)	8	5	9	3	1	0	0	26	33,8
größere duktaile oder grobschollige Verkalkg.	1	0	2	1	0	0	0	4	5,2
Gesamtzahl	14	14	33	9	2	1	4	77	100

Tabelle 3 : Übersicht über Anzahl und Erscheinungsform makroskopisch sichtbarer Verkalkungen bei den verschiedenen Karzinom-Typen der Mamma.

Karzinomtypen: 1 = duktales Karzinom , d.
 2 = Carcinoma solidum simplex
 3 = Carcinoma scirrhusum
 4 = Carcinoma medullare et adenomatosum
 5 = Carcinoma gelatinosum
 6 = Carcinoma in situ
 7 = Karzinom ohne histologische Differenzierung

3. Vergleich von radiographischen, mikroradiographischen und histologischen Kalkbefunden an Biopsie- und Sektionspräparaten weiblicher Mammæ (127 Fälle):

3.1. Benigne Mammaerkrankungen (Tab.4):

Von den 127 Präparaten waren 71 benigne Mammaerkrankungen, davon 61 Fälle von Mastopathie. Unter der Diagnose Mastopathie wurden die Teilbilder der Mastopathie wie Fibrosklerose, Adenose und cystische Mastopathie zusammengefaßt.

Radiographisch konnten in 10 von 61 Mastopathiefällen Mikroverkalkungen nachgewiesen werden, davon in 8 Fällen eine solitäre Mikroverkalkung vom Typ 1. Nur in 2 Fällen wurden typische Mikroverkalkungen vom Typ 2 und 3 gesehen (Abb.6), in einem der beiden Präparate war gleichzeitig eine grobschollige Verkalkung vorhanden. Zwei weitere Fälle zeigten nur eine grobschollige Verkalkung.

Mikroradiographisch konnte in 13 Präparaten der Verkalkungstyp B 1 und B 2 nachgewiesen werden, davon in 2 Fällen in Kombination mit Typ M (wie in Abb.9). In einem weiteren Präparat konnten Mikroverkalkungen vom Typ M nachgewiesen werden. Ohne Verkalkungen waren 47 Präparate.

Histologisch waren 22 Präparate kalkpositiv. Unter den benignen Erkrankungen fanden sich 5 Fibroadenome. Eines der Fibroadenome zeigte radiographisch neben einer groben Kalkscholle eine feine Verkalkung vom Typ 1. Ein weiteres Präparat war in

toto verkalkt. Die 3 übrigen Präparate waren ohne jede Verkalkung. Das völlig verkalkte Biopsiepräparat konnte weder mikroradiographisch noch histologisch untersucht werden, so daß hier nur 4 Präparate zur Beurteilung kamen. Mikroradiographisch zeigte sich nur in dem einen Fall eine grobe Verkalkung vom Typ B 3, sonst waren keine Verkalkungen nachzuweisen. Histologisch war auch nur dieses eine Präparat kalkpositiv.

Weiterhin fanden sich unter den benignen Erkrankungen jeweils zwei Fälle mit Papillomen und Gynäkomastien sowie ein Fall von Fibromyxom.

Eines der beiden Papillom-Präparate wies radiographisch eine feine Verkalkung vom Typ 1 auf, im Mikroradiogramm und histologisch ließ sich jedoch kein entsprechender Kalkbefund nachweisen.

Die zwei Fälle von Gynäkomastie waren in allen 3 Untersuchungsverfahren ohne Verkalkungen, das Fibromyxom zeigte nur im histologischen Präparat Kalk.

Makroskopisch sichtbare Mikroverkalkungen (Typ 1 - 3) wurden in 16,9 % der benignen Mammaerkrankungen beobachtet (Typ 1 = 14 %, Typ 2+3 = 2,9 %), grobschollige Verkalkungen in 7 %.

Mikroradiographisch stellten sich in insgesamt 20 % der Fälle Mikroverkalkungen dar, davon in 4,3 % Verkalkungen vom Typ M, in 18,5 % vom Typ B 1 und B 2. Zum Teil waren diese Typen kom-

biniert in einem Präparat zu finden. In 1,4 % der Fälle fanden sich Verkalkungen vom Typ B 3.

H i s t o l o g i s c h ergaben sich für bösige Mammaerkrankungen in 34,4 % Verkalkungen.

Faßt man die radiographisch dargestellten, also makroskopisch erkennbaren Mikroverkalkungen mit den Verkalkungen zusammen, die nur mikroradiographisch nachweisbar waren, so ergibt sich insgesamt bei den bösigen Erkrankungen ein Vorkommen von Mikroverkalkungen in 27,2 % der Fälle.

Faßt man die grobscholligen Verkalkungen in gleicher Weise zusammen, so ergibt sich insgesamt ein Vorkommen von grobscholligen Verkalkungen in 7,1 % der Fälle.

Histologisch fanden sich in 34,4 % der Fälle mit bösigen Mammaerkrankungen Verkalkungen (siehe dazu Tabelle 4).

		benigne Mammaerkrankungen					Summe	
		Typ A	B	C	D	E	N	%
Gesamtzahl		61	5	2	2	1	71	100,0
RADIO- GRAPHIE	ohne Verkalkung	49	3	2	1	1	56	79,0
	mit Verkalkung	12	2	0	1	0	15	21,0
	davon:							
	nur Typ 1	8	0	0	1	0	9	12,6
	Typ 1 und grob- scholl. Verkalkung	0	1	0	0	0	1	1,4
GRAPHIE	nur Typ 2 und Typ 3	1	0	0	0	0	1	1,4
	Typ 2 und 3 und grobscholl. Verkalk.	1	0	0	0	0	1	1,4
	nur grobschollige Verkalkung	2	1	0	0	0	3	4,2
MIKRO- RADIO- GRAPHIE	ohne Verkalkung	47	3	2	2	1	55	78,5
	mit Verkalkung	14	1	0	0	0	15	21,5
	davon:							
	nur Typ B 3	0	1 ^x	0	0	0	1	1,4
	nur Typ B 1 + 2	11	0	0	0	0	11	15,7
GRAPHIE	nur Typ B 1+2 und M	2	0	0	0	0	2	3,0
	nur Typ M	1	0	0	0	0	1	1,4
HISTO- LOGIE	Kalk-negativ	39	3	2	2	0	46	65,6
	Kalk-positiv	22	1 ^x	0	0	1	24	34,4
Anzahl der Präparate mit Mi- kroverkalkungen (Typ 1,2,3, B 1,B 2,M) (xx)		17	1	0	1	0	19	27,2
Anzahl der Präparate mit grob- scholligem Kalk und Typ B 3 (xxx)		3	2 ^x	0	0	0	5	7,1

Tabelle 4: Übersicht über Anzahl und Erscheinungsform der verschiedenen Verkalkungsformen bei b e n i g n e n Mammaerkrankungen, nachgewiesen mit radiographischen, mikroradiographischen und histologischen Methoden.

Zeichenerklärung:

x: Ein Biopsiepräparat "Fibroadenom" war in toto verkalkt. Daher wurde nur eine Radiographie angefertigt, so daß die Rubrik "Mikroradiographie" und "Histologie" je ein Präparat weniger aufweisen.

xx u. xxx: Hier wurde jedes Präparat gezählt, das nach mindestens einem der Untersuchungsverfahren Mikroverkalkungen (xx) bzw. grobschollige Verkalkungen (xxx) enthielt.

Typen-Schlüssel :

A = Mastopathie
B = Fibroadenom
C = Gynäkomastie
D = Papillom
E = Fibromyxom

3.2. Maligne Mammatumoren (Tab.5):

In 56 Fällen wurden histologisch Karzinome festgestellt, die sich wie folgt aufgliedern:

- 8 Fälle von duktalem Karzinom,
- 18 Fälle von Carcinoma solidum simplex,
- 25 Fälle von Carcinoma scirrhosum,
- 3 Fälle von Carcinoma medullare und
- 2 Fälle von Carcinoma adenomatosum.

Radiographisch wurden beim duktalem Karzinom in 5 Fällen Mikroverkalkungen vom Typ 2 und 3 festgestellt, davon einmal in Verbindung mit einer grobscholligen Verkalkung. Mikroradiographisch ließen sich in 4 Fällen Verkalkungen vom Typ M nachweisen, davon einmal in Verbindung mit Typ B1 und 2, in 3 weiteren Fällen kam nur der Typ B 1 und 2 zum Nachweis. Ein Präparat war ohne Verkalkung. Histologisch waren 7 Präparate kalkpositiv.

Die Präparate des Carcinoma solidum simplex wiesen weniger Verkalkungen auf. Radiographisch waren nur in 2 Fällen Mikroverkalkungen vom Typ 2 und 3 zu erkennen, davon einmal in Verbindung mit einer grobscholligen Verkalkung; in einem weiteren Fall fand sich nur eine grobschollige Verkalkung. 15 Präparate zeigten keine Verkalkungen. Mikroradiographisch wurden in 2 Präparaten Verkalkungen vom Typ M festgestellt; in 4 weiteren Präparaten waren Verkalkungen vom Typ B 1 und 2, davon in 2 Fällen mit Typ 3 kombiniert. Eine solitäre B 3-Verkalkung

kung fand sich nur in einem Präparat. Histologisch waren sogar 10 der 18 Präparate kalkpositiv.

Beim Carcinoma scirrhosum konnten in 4 Präparaten radiographisch Mikroverkalkungen vom Typ 1 nachgewiesen werden, in 5 Fällen vom Typ 2 und 3, davon dreimal in Verbindung mit grobscholligen Verkalkungen. Ein Präparat wies nur eine grobschollige Verkalkung auf, 15 waren ohne makroskopisch sichtbare Verkalkung. Mikroradiographisch zeigten 6 Präparate Verkalkungen vom Typ M, in 2 Fällen mit Typ B 1 und 2 kombiniert (Abb.8). Verkalkungen vom Typ B 1 und 2 ließen sich in 6 weiteren Präparaten nachweisen, vom Typ B 3 in 2 Präparaten. 11 Präparate waren ohne mikroskopisch sichtbare Verkalkungen. Histologisch fanden sich 12 kalkpositive Präparate.

Die 3 Fälle von Carcinoma medullare wiesen bei keiner der Untersuchungen Verkalkungen auf.

Die 2 Fälle von Carcinoma adenomatousum zeigten radiographisch Mikroverkalkungen vom Typ 2 und 3, einmal in Verbindung mit grobscholligem Kalk (Abb.9). im Mikroradiogramm waren Verkalkungen vom Typ M, B 1 und 2 nachweisbar. Auch histologisch waren beide Präparate kalkpositiv.

Makroskopisch sichtbare Mikroverkalkungen (Typ 1 - 3) wurden in 32,1 % der Fälle mit malignen Mammatumoren beobachtet (Typ 1 = 7,1 %, Typ 2+3 = 25 %), grobschollige Verkalkungen in 14,3 % der

Fälle.

Mikroradiographisch stellten sich in insgesamt 48,3 % der Fälle Mikroverkalkungen dar, davon in 25,1 % Verkalkungen vom Typ M, in 32,1 % vom Typ B1 und B 2. Zum Teil waren diese Typen kombiniert in einem Präparat zu finden. In 8,9 % der Fälle fanden sich Verkalkungen vom Typ B 3.

Histologisch ergaben sich für maligne Mammatumoren in 55,5 % Verkalkungen.

Faßt man die radiographisch dargestellten, also makroskopisch erkennbaren Mikroverkalkungen mit den Verkalkungen zusammen, die nur mikroradiographisch nachweisbar waren, so ergibt sich insgesamt bei den Malignomen ein Vorkommen von Mikroverkalkungen in 55,5 %.

Faßt man die grobscholligen Verkalkungen in gleicher Weise zusammen, so ergibt sich insgesamt ein Vorkommen von grobscholligen Verkalkungen in 14,4 % der Fälle.

Histologisch fanden sich in 55,5 % der Mammekarzinome Verkalkungen (siehe dazu Tabelle 5).

		maligne Mammatumoren					Summe	
		Typ F	G	H	I	K	N	%
Gesamtzahl		8	18	25	3	2	56	100,0
RADIO-	ohne Verkalkung	3	15	15	3	0	36	64,4
	mit Verkalkung	5	3	10	0	2	20	35,6
	davon:							
	nur Typ 1	0	0	4	0	0	4	7,1
	Typ 1 und grobschollige Verkalkung	0	0	0	0	0	0	0
GRAPHIE	nur Typ 2 und Typ 3	4	1	2	0	1	8	14,2
	Typ 2 und 3 und grobschollige Verkalkung	1	1	3	0	1	6	10,8
	nur grobschollige Verkalkung	0	1	1	0	0	2	3,5
MIKRO-	ohne Verkalkung	1	11	11	3	0	26	46,4
	mit Verkalkung	7	7	14	0	2	30	53,6
	davon:							
	nur Typ B 3	0	1	2	0	0	3	5,3
	Typ B 1 und 2 mit Typ B 3	0	2	0	0	0	2	3,6
GRAPHIE	nur Typ B 1 und 2	3	2	6	0	0	11	19,6
	Typ B 1+2 mit M	1	0	2	0	2	5	8,9
	nur Typ M	3	2	4	0	0	9	16,2
HISTOLOGIE	Kalk-negativ	1	8	13	3	0	25	44,5
	Kalk-positiv	7	10	12	0	2	31	55,5
Anzahl der Präparate mit Mikroverkalkungen (Typ 1,2,3, B1,B 2, M) (xx)		7	6	16	0	2	31	55,5
Anzahl der Präparate mit grobscholligem Kalk und Typ B 3 (xxx)		1	2	4	0	1	8	14,4

Tabelle 5: Übersicht über Anzahl und Erscheinungsform der verschiedenen Verkalkungsformen bei malignen Mammatumoren, nachgewiesen mit radiographischen, mikroradiographischen und histologischen Methoden.

Zeichenerklärung:

xx u. xxx: Hier wurde jedes Präparat gezählt, das nach mindestens einem der Untersuchungsverfahren Mikroverkalkungen (xx) bzw. grobschollige Verkalkungen (xxx) enthielt.

Typen - Schlüssel

F = duktales Karzinom
 G = Carc. solidum simplex
 H = Carc. scirrhusom
 I = Carc. medullare
 K = Carc. adenomatosum

4. Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse und statistische Tests:

- 4.1. Das Vorkommen makroskopisch sichtbarer Verkalkungen im gesamten Untersuchungsmaterial wird in Tabelle 6 wiedergegeben:

	Mammaerkrankungen		Summen
	benigne	maligne	
<u>Zahl der Präparate mit Verkalkungen</u>	44	52	96
<u>Zahl der Präparate ohne Verkalkungen</u>	228	81	309
Summen	272	133	405

Tab. 6 : Gliederung der Untersuchungsergebnisse nach
den zwei Merkmalspaaren
a. mit - ohne Verkalkung
b. benigne - maligne Erkrankung

Bei den benignen Mammaerkrankungen fanden sich Verkalkungen in 16,2 % der Fälle, bei malignen Erkrankungen der Mamma in 39 %.

Zur Kontrolle wurde der Vierfelder- χ^2 - Test angewandt: Der errechnete $\hat{\chi}^2$ - Wert beträgt 24,01 und ist damit größer als der Vergleichswert 9,55, der für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,001 (= 0,1 %) gilt.

Daraus folgt, daß Verkalkungen bei malignen Mammaerkrankungen statistisch signifikant häufiger sind als bei benignen Erkrankungen der Mamma.

4.2. Das Vorkommen von grobscholligen Verkalkungen, intraduktal oder interstitiell gelegen, im gesamten Untersuchungsmaterial wird in Tabelle 7 wiedergegeben:

	Mammaerkrankungen		Summen
	benigne	maligne	
Zahl der Präparate mit grobscholliger Verkalkung	22	12	34
Zahl der Präparate ohne grobschollige Verkalkung	250	121	371
Summen	272	133	405

Tab. 7 : Gliederung der Untersuchungsergebnisse nach den zwei Merkmalspaaren

a. mit - ohne Verkalkung

b. benigne - maligne Mammaerkrankung

Bei den benignen Mammaerkrankungen finden sich grobschollige Verkalkungen in 8,8 % der Fälle, bei den malignen Tumoren der Mamma in 9,9 % der Fälle.

Zur Prüfung, ob dieser Unterschied rein zufällig ist oder sich statistisch sichern läßt, wird der Vierfelder- χ^2 -Test angewandt: Der zugehörige $\hat{\chi}^2$ -Wert ist mit 0,1 unter dem niedrigsten Vergleichswert 2,706, der für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05 (= 5 %) gilt. Daraus folgt, daß sich ein Unterschied im Vorkommen dieser grobscholligen Verkalkungen bei benignen und malignen Erkrankungen nicht sichern läßt.

4.3. Das Vorkommen einer solitären Mikroverkalkung vom Typ 1 im gesamten Untersuchungsmaterial wird in Tabelle 8 wiedergegeben:

	Mammaerkrankungen		Summen
	benigne	maligne	
Zahl der Präparate mit solitärer Mikroverkalkung vom Typ 1	18	6	24
Zahl der Präparate ohne solitäre Mikroverkalkung vom Typ 1	254	127	381
Summen	272	133	405

Tab. 8 : Gliederung der Untersuchungsergebnisse nach den zwei Merkmalspaaren

- a. mit - ohne solitäre Mikroverkalkung
- b. benigne - maligne Mammaerkrankung

Bei den benignen Mammaerkrankungen fanden sich solitäre Mikroverkalkungen (Typ 1) in 7,1 % der Fälle, bei den Malignomen in 4,7 %.

Zur Prüfung, ob sich dieser Unterschied statistisch sichern läßt, wurde der Vierfelder- χ^2 - Test angewandt: Der errechnete χ^2 -Wert ist 0,71 und damit kleiner als der niedrigste Vergleichswert 2,706, der für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05 (= 5 %) gilt. Daraus folgt, daß sich ein Unterschied im Vorkommen dieser solitären Mikroverkalkungen bei benignen und malignen Erkrankungen bei benignen und malignen Mammaerkrankungen statistisch nicht sichern läßt.

- 4.4. Das Vorkommen von mehreren punktförmigen Mikroverkalkungen, einzeln oder in Haufen liegend (Typ 2 und Typ3) im gesamten Untersuchungsmaterial wird in Tabelle 9 wiedergegeben:

	Mammaerkrankungen		Summen
	benigne	maligne	
Zahl der Präparate mit Mikroverkalkungen vom Typ 2 und 3	6	40	46
Zahl der Präparate ohne Mikroverkalkungen vom Typ 2 und 3	266	93	359
Summen	272	133	405

Tab. 9 : Gliederung der Untersuchungsergebnisse nach
den zwei Merkmalspaaren

a. mit - ohne Mikroverkalkungen vom Typ 2 und 3

b. benigne - maligne Mammaerkrankungen

Bei den benignen Mammaerkrankungen fanden sich Mikroverkalkungen vom Typ 2 und 3 in 2,2 % der Fälle, bei den Malignomen in 30 %, also fast 15-mal häufiger.

Zur Kontrolle wurde der Vierfelder- χ^2 -Test angewandt: Der errechnete $\hat{\chi}^2$ -Wert beträgt 68,9 und ist damit größer als der Vergleichswert 9,55, der für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,001 (= 0,1 %) gilt.

Daraus folgt, daß Mikroverkalkungen vom Typ 2 und 3 bei Mammarkarzinomen statistisch signifikant häufiger sind als bei benignen Erkrankungen der Mamma.

- 4.5. Das Vorkommen mikroskopisch erkennbarer Verkalkungen vom Typ M im Untersuchungsmaterial wird in Tabelle 10 wiedergegeben:

	Mammaerkrankungen		Summen
	benigne	maligne	
Zahl der Präparate <u>mit</u> Mikroverkalkungen vom Typ M	3	14	17
Zahl der Präparate <u>ohne</u> Mikroverkalkungen vom Typ M	68	42	110
Summen	71	56	127

Tab. 10 : Gliederung der Untersuchungsergebnisse nach
den zwei Merkmalspaaren

a. mit - ohne Mikroverkalkungen vom Typ M

b. benigne - maligne Mammaerkrankungen

Bei den benignen Mammaerkrankungen fanden sich Mikroverkalkungen vom Typ M in 4,2 % der Fälle, bei den Malignomen der Mamma in 25 % der Fälle.

Zur Prüfung, ob sich dieser Unterschied statistisch sichern läßt, wurde der Vierfelder- χ^2 -Test angewandt: Der errechnete $\hat{\chi}^2$ -Wert beträgt 11,59 und ist damit größer als der Vergleichswert 9,55, der für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,001 (= 0,1 %) gilt.

Daraus folgt, daß Mikroverkalkungen vom Typ M, die nur mikroradiographisch zur Darstellung gelangen, bei Mammakarzinomen signifikant häufiger sind als bei benignen Erkrankungen der Mamma.

4.6. Es wurde untersucht, wie häufig im Untersuchungsmaterial gleichzeitig makroskopisch erkennbare Mikroverkalkungen vom Typ 2 und 3 und die nur mikroskopisch

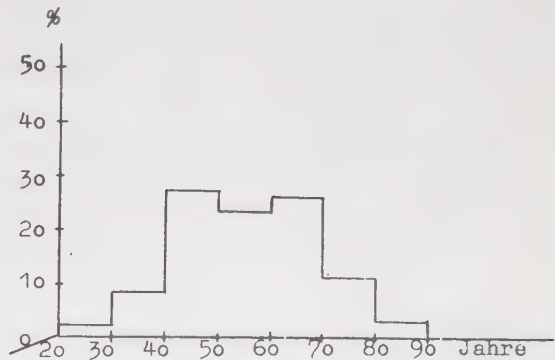
erkennbaren Verkalkungen vom Typ M vorkamen.

Bei den 71 Fällen von benignen Mammaerkrankungen fand sich keine solche Kombination, bei Malignomen in 8 von 56 Fällen. Das gleichzeitige Vorkommen von Mikroverkalkungen vom Typ 2 und 3 und vom Typ M ist für Mammakarzinome offenbar typisch.

5. Untersuchung der Verteilung makroskopisch sichtbarer Verkalkungen in Bezug auf das Lebensalter der Patientinnen.

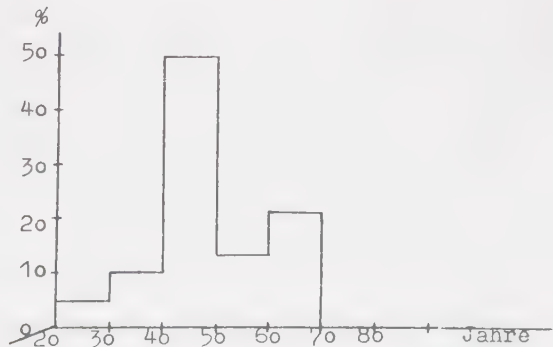
5.1. Es wurde untersucht, wie sich im vorliegenden Material die makroskopisch sichtbaren Verkalkungen quantitativ über die einzelnen Altersstufen verteilen (Tab.12):

Alter	Zahl der Fälle mit Verkalkung	
	N	%
21 - 30	2	2
31 - 40	7	8
41 - 50	24	27
51 - 60	21	23
61 - 70	23	26
71 - 80	10	11
81 - 90	3	3
Summen	90	100



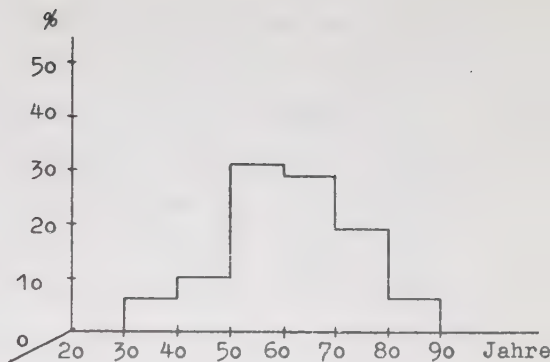
Tab. 12 a : Absolute und prozentuale Verteilung der Präparate mit makroskopisch sichtbaren Verkalkungen über die Altersstufen beim Gesamtkollektiv ohne Berücksichtigung der Dignität; graphische Darstellung dieser Verteilung.

Alter	benigne Mammaerkrankungen mit Verkalkung	
	N	%
21 - 30	2	5
31 - 40	4	10
41 - 50	19	50
51 - 60	5	13
61 - 70	8	21
71 - 80	0	0
Summen	38	99



Tab. 12 b : Absolute und prozentuale Verteilung der Präparate mit makroskopisch sichtbaren Verkalkungen über die Altersstufen bei benignen Mammaerkrankungen; graphische Darstellung dieser Verteilung.

Alter	maligne Mamma- erkrankungen mit Verkalkung	
	N	%
21 - 30	0	0
31 - 40	3	6
41 - 50	5	10
51 - 60	16	31
61 - 70	15	29
71 - 80	10	19
81 - 90	3	6
Summen	52	101



Tab. 12 c : Absolute und prozentuale Verteilung der Präparate mit makroskopisch sichtbaren Verkalkungen über die Altersstufen bei malignen Mammaerkrankungen; graphische Darstellung dieser Verteilung.

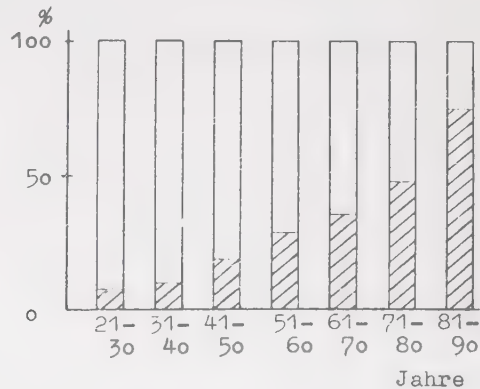
Bei benignen Mammaerkrankungen liegt der Häufigkeitsgipfel für Verkalkungen, wie aus Tabelle 12 hervorgeht, zwischen dem 41. und 51. Lebensjahr, bei malignen Tumoren der Mamma dagegen zwischen dem 51. und 71. Lebensjahr.

5.2. Ebenfalls wurde untersucht, wie groß im vorliegenden Material der Anteil makroskopisch sichtbarer Verkalkungen in den einzelnen Zehn-Jahres-Zeiträumen in Bezug auf die Gesamtzahl der untersuchten Fälle in diesen Dezennien ist.

Tabelle 13 zeigt, daß die Häufigkeit makroskopisch sichtbarer Verkalkungen bei benignen Erkrankungen mit steigendem Alter zunächst geringfügig, im 7. Dezennium dann stärker ansteigt. Die Häufigkeit makroskopisch

sichtbarer Verkalkungen liegt bei Malignomen von Anfang an viel höher als die Verkalkungsrate im Gesamtkollektiv (Tab.13). Entsprechend den Ergebnissen im Abschnitt 4 dieses Kapitels ist diese höhere Verkalkungsrate in den einzelnen Dezennien auf das Auftreten der für maligne Tumoren typischen, d.h. nicht solitär auftretenden Mikroverkalkungen zurückzuführen. In einigen Altersstufen kam nur eine geringe Fallzahl zur Beobachtung, so daß hier die prozentuale Häufigkeit in Zusammenhang mit der geringen Fallzahl beurteilt werden muß.

Alter	---Gesamtkollektiv---	
	Zahl der untersuchten Fälle N	davon mit Verkalkung N %
21 - 30	24	2 (8)
31 - 40	68	7 10
41 - 50	127	24 19
51 - 60	72	21 29
61 - 70	65	23 35
71 - 80	21	10 (47)
81 - 90	4	3 (75)

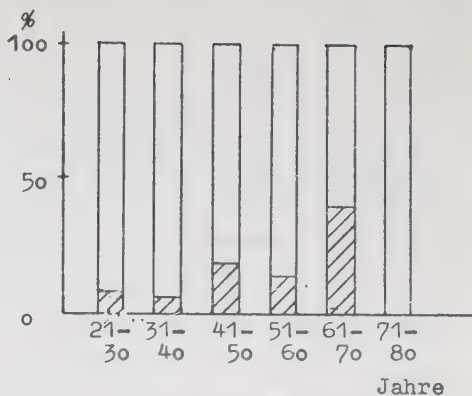


Tab. 13 a : Absoluter und prozentualer Anteil der Präparate mit Verkalkungen an der Gesamtzahl der Präparate in den einzelnen Dezennien für das Gesamtkollektiv ohne Berücksichtigung der Dignität; graphische Darstellung dieser Verteilung.

▨ mit Verkalkung □ ohne Verkalkung

(Anmerkung: In Klammern gesetzt wurde die prozentuale Häufigkeit bei nur geringer Fallzahl.)

Alter	-----benigne Mammaerkrankungen--		
	Zahl der untersuch- ten Fälle N	davon mit Verkalkung N	%
21 - 30	24	2	(8)
31 - 40	63	4	6
41 - 50	101	19	19
51 - 60	36	5	(14)
61 - 70	20	8	(40)
71 - 80	3	0	0

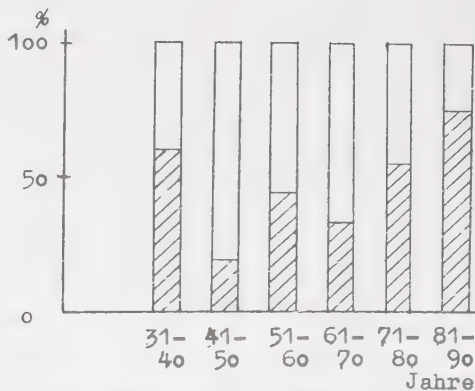


Tab. 13 b : Absoluter und prozentualer Anteil der Präparate mit Verkalkungen an der Gesamtzahl der Präparate in den einzelnen Dezennien für benigne Mammaerkrankungen; graphische Darstellung dieser Verteilung.

▨ mit Verkalkung □ ohne Verkalkung

(Anmerkung: In Klammern gesetzt wurde die prozentuale Häufigkeit bei nur geringer Fallzahl)

Alter	---maligne Mammaerkrankungen--		
	Zahl der untersuch- ten Fälle N	davon mit Verkalkung N	%
21 - 30	0	0	0
31 - 40	5	3	60
41 - 50	26	5	19
51 - 60	36	16	44
61 - 70	45	15	33
71 - 80	18	10	55
81 - 90	4	3	(75)



Tab. 13 c : Absoluter und prozentualer Anteil der Präparate mit Verkalkungen an der Gesamtzahl der Präparate in den einzelnen Dezennien für maligne Mammaerkrankungen; graphische Darstellung dieser Verteilung.

▨ mit Verkalkung □ ohne Verkalkung

(Anmerkung: In Klammern gesetzt wurde die prozentuale Häufigkeit bei nur geringer Fallzahl)

IV. DISKUSSION

In der Brust kommen häufig Verkalkungen vor. Diese sind wegen ihrer hohen Strahlendichte als punkt- oder fleckförmige Verschattungen auf Röntgenaufnahmen zu erkennen. Seit SALOMON (1913) die ersten Röntgenaufnahmen der weiblichen Brust anfertigte, beschäftigen intramammäre Verkalkungen die Radiologen, wie z.B. FINSTERBUSCH und GROSS (1934), die den beobachteten Kalkeinlagerungen allerdings noch keine besondere Wertigkeit beimaßen.

In der Brust kommen verschiedene Verkalkungsformen vor, die auf der Mammographie erscheinen als:

1. grobschollige Verkalkungen mit Durchmessern von mehreren Millimetern, intraduktal oder interstitiell liegend,
2. Gefäßverkalkungen und
3. feine Verkalkungen mit Durchmessern unter 2 mm, meist sogar unter 1 mm, die als Mikroverkalkungen bezeichnet werden. Mikroverkalkungen sind auch die winzigen Kalkpartikel, die nur mikroskopisch sichtbar werden.

Seit LEBORGNE (1951) auf den außergewöhnlichen diagnostischen Wert der Mikroverkalkungen hinwies, den diese im Hinblick auf die Mammarkarzinom-Diagnostik mit Hilfe der Mammographie hatten, gewannen diese kleinen sandkornförmigen Verkalkungen schnell an Interesse und zahlreiche Untersucher bestätigen seitdem LEBORGNE's Beobachtung.

Die groben Verkalkungen (grobschollige und Gefäßverkalkungen) fanden sich bei den eigenen Untersuchungen im gleichen Verhältnis bei benignen Mammaerkrankungen (8,8 %) wie bei Malignomen (9,9 %). Nach Angaben von BUCHWALD et al. (1970) und HERMANUTZ et al. (1972) waren grobschollige Verkalkun-

gen in 5 % der Fälle sowohl bei Karzinomen wie auch bei benignen Erkrankungen nachweisbar. Daraus ist zu folgern, daß diesem Verkalkungstyp keine pathognomonische Bedeutung in der Mammadiagnostik zukommt.

Im Mittelpunkt der Fragestellung dieser Untersuchungen stehen die Mikroverkalkungen. Diese sind besonders im Zusammenhang mit Karzinomen der Mamma beobachtet worden. Mikroverkalkungen haben keine einheitliche Größe, keine einheitliche Gestalt und auch keine einheitliche Definition. LEBORGNE (1951) definierte Mikroverkalkungen folgendermaßen: Mikroverkalkungen sind mit Sand- oder Salzkörnern vergleichbar, wirken oft staubkornartig. GROS (1963) schloß sich dieser Definition an. Nach EGAN (1964) sind diese für Karzinom typischen Verkalkungen entweder sandartig, scharf begrenzt, leicht länglich, mit unzählbaren Sandkörnern vergleichbar, oder sie sind heterogen, das heißt, jeder Kalkfleck sieht anders aus, oder sie sind glatt und abgerundet oder spritzerartig.

GERSHON-COHEN et al. (1953, 1966) definierten Mikroverkalkungen als granuläre punktförmige Verkalkungen mit unregelmäßigen Schatten, die teils in Haufen aggregiert, teils einzeln liegen. Ihre Anzahl habe keine Relation zur Tumorgroße. LEVITAN (1964) und HAMPERL (1968) unterteilen in

1. granuläre, feine, unregelmäßige Verkalkungen, die makroskopisch gut sichtbar sind und
2. psammöse, meist ca. 0,1 mm große Verkalkungen, die immer nur mikroskopisch zu erkennen sind.

HASSLER (1969), der nur Mikroradiogramme untersuchte, unterscheidet 3 Verkalkungstypen:

1. "Carcinom-Calcifications", das sind multiple (mehr als 9) kleine, abgerundete Verkalkungen, Reiskörnern ähnlich, doch viel kleiner, meist 1mm groß, ziemlich gleichmäßig aussehend. Davon fand er oft 100 und mehr in der Brust verstreut.
2. "Atypical Calcifications", das sind 9 oder weniger kleine Verkalkungen, nicht in der Brust verstreut, sondern auf einem Haufen liegend. Diesen Typ sah HASSLER als Frühstadium der Karzinom-Verkalkungen an.
3. Verkalkungen bei benignen Mammaerkrankungen. Diese lagen solitär, waren einheitlich, bis maximal 1,5 cm im Durchmesser. Ihre Anzahl stieg mit steigendem Alter.

Nicht nur das Aussehen der Mikroverkalkungen wurde charakterisiert, sondern es wurden auch weitere Kriterien für Karzinom-typische Verkalkungen formuliert. EGAN (1964) postulierte 3 Kriterien: Für ein Mammakarzinom pathognomonische Mikroverkalkungen müssen

1. klein sein ohne Tendenz zur Konglomeratbildung,
2. zu einem meßbaren Bezirk in der Mamma gehören und
3. mehr als 9 punktförmige Verkalkungen umfassen.

ROSEN et al. (1970) hielten schon 3 Kalkpunkte auf der Mammographie für verdächtig.

Aufgrund der eigenen Untersuchungen kann man Mikroverkalkungen in 2 Gruppen einteilen und wie folgt definieren:

1. Makroskopisch erkennbare punktförmige Mikroverkalkungen mit Durchmessern von unter 2, meist sogar unter 1 mm, die unsystematisch in der Mamma angeordnet sind und einzeln oder in Haufen liegen, gelegentlich aber auch solitär vorkommen. Diese Verkalkungen haben nicht immer Be-

ziehung zu einem Herdbefund auf der Mammographie.

2. Mikroradiographisch erkennbare Verkalkungen, die sich in 3 Typen gliedern lassen:

- a. Rundliche intraduktale oder interstitielle Verkalkungen, die solitär liegen, von denen aber auch mehrere in einem Präparat vorkommen können (Abb.3).
- b. Besonders große und grobschollige, kristallartig wirkende Kalkeinlagerungen, die auch makroskopisch erkennbar werden können (Abb. 4 und 5).
- c. Kleine Verkalkungen mit außerordentlich variabler Form und Größe, die punkt-, komma-, strichförmig oder unterschiedlich geformt waren, ohne daß eine typische Form oder Größe der Einzelverkalkungen genannt werden kann. Bei diesem Verkalkungstyp fanden sich teils einzelne, teils zahlreiche, gelegentlich unzählige Einzelverkalkungen in unregelmäßiger Anordnung mitunter flächenhaft, häufiger aber in einem oder mehreren unterbrochenen Bezirken herdförmig angeordnet. In den Zentren herdförmig angeordneter kleiner Einzelverkalkungen waren gelegentlich größere schollenartige Einzelverkalkungen zu beobachten (Abb.8).

Der quantitative Nachweis von Mikroverkalkungen ist von der angewandten Methode abhängig. Mammographisch werden Mikroverkalkungen erst bei einer Größe von über 100 μ in Abhängigkeit von Filmmaterial, Objektdicke bzw. Objektqualität, d.h. geweblicher Zusammensetzung des Drüsenkörpers, Strahlenqualität und Feldgröße erkennbar. Für die Mammographie ist daher eine optimale Technik und optimales Filmmaterial unerlässlich. Mikroradiographisch bzw. histologisch werden

zahlreiche Mikroverkalkungen unter 100 μ nachweisbar. Die mikroradiographische Methode gestattet im Vergleich zu den histologischen Untersuchungen (HAMPERL, 1968; BRANDT und BÄSSLER, 1969; STEGNER und PAPE, 1972) weniger Hinweise auf den Entstehungsort (intrazellulär, interstitiell, intraduktal) der Kalkeinlagerungen. Dagegen kann im Mikroradiogramm aufgrund der ca. 10 - 20-fach größeren Schichtdicke die Morphologie der Verkalkungen einwandfrei erfaßt werden, darüber hinaus lassen sich morphogenetische Hinweise gewinnen. Überwiegend rundliche, glatt berandete Einzelverkalkungen wurden insbesondere in mastopathisch verändertem Gewebe, grobschollige, ebenfalls glattrandige Verkalkungen in Fibroadenomen gefunden. Die sogenannten Mikroverkalkungen zeigen ein polymorphes Verkalkungsbild mit z.T. überaus zahlreichen, unterschiedlich großen, oft herdförmig angeordneten Einzelverkalkungen. Die Kalkeinlagerungen waren ausnahmslos unregelmäßig und unterschiedlich geformt. Nicht selten nahm die Korngröße der Verkalkungen von der Peripherie des mineralisierten Gewebsareals zum Zentrum hin zu. Wie bei der Mineralisation der Arterienwände (STELZIG et al., 1970) scheinen die zunächst punktförmigen Einzelverkalkungen durch Apposition zu wachsen und zur Konglomeratbildung zu neigen.

Der Begriff der Mikroverkalkung wird gleichermaßen für die mammographische Darstellung punktförmiger Verkalkungen als auch für den mikro-radiographischen Nachweis von Kalkpartikeln gebraucht. Die vergleichende Untersuchung zeigt, daß wahrscheinlich in der Mehrzahl der Fälle im Mammogramm nur die jeweils größten Einzelverkalkungen sichtbar werden, die

jedoch nach den mikroradiographischen Beobachtungen häufig noch in eine Wolke von kleineren Kalkpartikeln eingehüllt sind. Im Unterschied zu diesen "karzinom-typischen" Mikroverkalkungen zeigt die hier als benigne klassifizierte, meist intraduktal liegende Einzelverkalkung auch im Mikroradiogramm in ihrer Umgebung keine weiteren Kalkeinlagerungen.

Die Zusammenfassung der eigenen Untersuchungsergebnisse ergibt folgende Verteilung der makroskopisch sichtbaren Mikroverkalkungen (Tab. 14):

	Mammaerkrankungen			
	benigne (N=272)		maligne (N=133)	
	N	%	N	%
solitäre Mikroverkalkungen	18	6,2	6	4,5
multiple Mikroverkalkungen	6	2,2	40	30,1
Summe der Präparate mit Mikroverkalkungen	24	8,9	46	34,6

Tab. 14: Absolute und prozentuale Häufigkeit der makroskopisch sichtbaren Mikroverkalkungen, getrennt nach Verkalkungstypen und Erkrankungsarten.

Solitäre Mikroverkalkungen sind nach diesen Ergebnissen nicht pathognomonisch für ein Mammakarzinom. Ein Unterschied in der Häufigkeit des Vorkommens solitärer Mikroverkalkungen bei benignen und malignen Erkrankungen der Mamma ließ sich statistisch nicht sichern. Solitäre Mikroverkalkungen haben somit nur im Zusammenhang mit anderen mammo-graphisch faßbaren Tumorzeichen einen differentialdiagnostischen Wert.

EGAN (1964) liegt mit seiner Forderung, daß mehr als neun Mikroverkalkungen auf der Mammographie erkennbar sein müssen, um pathognomonisch für ein Karzinom zu sein, sicher etwas zu hoch. Eher ist ROSEN et al. (1970) zuzustimmen, die drei oder mehr punktförmige Mikroverkalkungen auf der Mammographie für verdächtig halten. Pathognomonisch für Karzinom sind nach dem eigenen Material Mikroverkalkungen, wenn mehr als eine punktförmige Verkalkung auf dem Röntgenbild sichtbar wird. Die Häufigkeit dieser pathognomonischen Mikroverkalkungen zeigt einen statistisch gesicherten Unterschied zwischen benignen Erkrankungen (2,2 %) und Karzinomen (30,1 %). Die eigenen Ergebnisse stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten mehrerer Autoren überein, wenn auch viele nicht zwischen solitären und multiplen Mikroverkalkungen differenzieren, so daß zu Vergleich der eigenen Ergebnisse mit den Literaturangaben (Tab. 15) die Summe aller Mikroverkalkungen berücksichtigt werden muß.

29 - 35 %	: BUTTENBERG und WERNER, 1962 GERSHON-COHEN et al., 1962 und 1969 GROS, 1963 HERMANUTZ et al., 1972 LEVITAN et al., 1964 MICELI et al., 1970 YOUNG, 1968 eigene Untersuchungen, 1972
35 - 45 %	: BLACK et al., 1965 BUCHWALD et al., 1970 EGAN, 1964
45 - über 60 %	: HOEFFKEN, 1968 HÜPPE, 1970 KOEHL et al., 1970 ROSEN et al., 1970 SHEPARD et al., 1962

Tab. 15 : Häufigkeit makroskopisch sichtbarer Mikroverkalkungen bei Mammakarzinomen in der Literatur

Bei den meisten Autoren ist nicht angegeben, ob bestimmte Karzinomtypen bevorzugt Mikroverkalkungen zeigen. Nach eigenen Untersuchungen zeigen Karzinome verschiedenen histologischen Typs in sehr unterschiedlicher Häufigkeit Mikroverkalkungen. So fanden sich Mikroverkalkungen bei

63,6 % der duktaalen Karzinome,

35,5 % von Carcinoma medullare et adenomatosum,

31,0 % von Carcinoma scirrhusum,

25,0 % von Carcinoma solidum simplex und

14,3 % von histologisch nicht mehr differenzierten Karzinomen.

HAMPERL (1968) fand ebenfalls Mikroverkalkungen vor allem beim duktaalen Karzinom. Die z. T. mit über 45 % angegebene Häufigkeit von Mikroverkalkungen (Tab.15) könnte sich demnach wenigstens teilweise durch einen höheren Anteil duktaaler Karzinome an der Gesamtzahl der Karzinome erklären. Mikroverkalkungen bei benignen Erkrankungen werden mit 14 % (HERMANUTZ et al., 1972) und 15 % (BUCHWALD et al., 1970) angegeben. Auch hier findet sich kein Hinweis darauf, ob solitäre Mikroverkalkungen mitgezählt wurden. Die eigenen Untersuchungen ergaben 8,9 %, davon in 6,7 % solitäre Mikroverkalkungen.

Die Mikroradiographien zeigten zwischen benignen und malignen Mammaerkrankungen ähnlich deutliche Relationen im Kalkvorkommen wie die Mammographien (Tab.16).

	Mammaerkrankungen			
	benigne (N= 71)		maligne (N= 56)	
	N	%	N	%
Typ M	3	4,2	14	25,0
Typ B 1 und B 2	13	18,4	18	32,7
Typ B 3	1	1,4	5	9,0

Tab. 16: Häufigkeit der einzelnen Verkalkungstypen im Mikroradiogramm bei benignen und malignen Mammaerkrankungen.

(Anmerkung: In einigen Präparaten kamen nebeneinander verschiedene Verkalkungstypen vor. Da die Häufigkeit für jeden Typ einzeln aufgeschlüsselt ist, übertrifft die Gesamtzahl in dieser Tabelle die tatsächliche Anzahl der Präparate mit Verkalkungen.)

Aus der Tabelle geht hervor, daß alle drei Verkalkungstypen bei Malignomen wesentlich öfter vorkommen als bei benignen Erkrankungen, daß aber kein Typ ermittelt werden konnte, der ausschließlich bei Mammakarzinomen oder ausschließlich bei benignen Erkrankungen auftrat.

Die Häufigkeit der als "Typ M" bezeichneten Mikroverkalkungen zeigt einen statistisch gesicherten Unterschied zwischen benignen Erkrankungen (4,2 %) und Karzinomen (25 %). Diese Mikroverkalkungen scheinen identisch zu sein mit den "Karzinom-Verkalkungen" und den "atypischen Verkalkungen" von HASSLER (1969). Obwohl HASSLER zwischen diesen zwei Typen nach Form, Anzahl und Ausbreitung differenzierte, war im eigenen Untersuchungsmaterial eine solche Differenzierung morphologisch nicht möglich.

Der Verkalkungstyp "B 1 und B 2", der in 18,4 % bei benignen und in 32,7 % bei malignen Erkrankungen gesehen wurde, scheint den "Verkalkungen bei benignen Erkrankungen" von HASSLER (1969) zu entsprechen, die HASSLER in 25 % bei benignen Erkrankungen fand. Dieser Verkalkungstyp ist nicht als pathognomonisch für Karzinome anzusehen.

Der Verkalkungstyp "B 3", der auch makroskopisch sichtbar wird, entspricht grobscholligen Kalkpartikeln.

Insgesamt fand HASSLER (1969) in den mikroradiographierten Karzinomen in 69 % Verkalkungen, bei den benignen Erkrankungen nur in 28,6 %. Die eigenen Untersuchungen ergaben in den entsprechenden Kategorien 53,6 % bzw. 21 %.

Auch die Häufigkeit der histologisch nachgewiesenen Verkalkungen, die nach dem ja/nein-System bestimmt wurde, zeigt deutliche Unterschiede mit 34,5 % bei benignen und 55,5 % bei malignen Erkrankungen. In der Literatur finden sich für benigne Erkrankungen keine Vergleichswerte, für Karzinome liegen diese bei 42 % (BLACK und YOUNG, 1965) und bei über 50 % (LEVITAN et al., 1964 ; HAMERL, 1968).

Verkalkungen in der Brust nehmen mit dem Alter zu (HASSLER, 1969). Auch die eigenen Untersuchungen bestätigen dies (Tab.13). Da es sich bei den untersuchten Präparaten jedoch in allen Fällen nicht um gesunde Mammæ, sondern um Krankheiten der Mamma handelt, sind die in Tabelle 13 zusammengefaßten Ergebnisse mit Vorsicht zu verwerten. Der steigende Anteil der Präparate mit Verkalkungen über die Zehn-Jahresstufen (Tab.13a) ist auf die Zunahme der Karzinomhäufigkeit mit steigendem Alter zurückzuführen, und Karzinome haben, wie in dieser Untersuchung erneut nachgewiesen wurde, mehr Verkalkungen als benigne Mammaveränderungen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit ist ein Beitrag zur Frage der diagnostischen Wertigkeit von Verkalkungen in der Mamma bei benignen und malignen Erkrankungen. Die verschiedenen Verkalkungstypen werden im Vergleich mit den Angaben in der Literatur aufgezeichnet. Für die röntgenologische Diagnose eines Mamma-Karzinoms ist neben anderen Röntgensymptomen der Nachweis sogenannter Mikroverkalkungen von besonderer Wichtigkeit.

Zur Erfassung der Morphologie der Verkalkungen, zur Erlangung morphogenetischer Hinweise, zur Beurteilung der Häufigkeit und zum Vergleich der histologischen Substrate der direkten Umgebung von Mammaverkalkungen wurden

- a) in einer retrospektiven Studie 278 Mammographien mit den histologischen Befunden nach Probebiopsien verglichen,
- b) in 7 Fällen Sektionspräparate weiblicher Mammæ vergleichend mammographisch, mikroradiographisch und histologisch untersucht und
- c) in 120 Fällen Probebiopsiepräparate vergleichend mammographisch, mikroradiographisch und histologisch bzw. histochemisch beurteilt.

Die sogenannten Mikroverkalkungen sind vielgestaltig und damit schwer definierbar. In der Karzinomdiagnostik sind am ehesten punktförmige, in einem kleinen, umschriebenen Gewebsareal liegende Einzelverkalkungen als pathognomonisch zu bezeichnen. Allgemeiner kann nach den vergleichenden Untersuchungen gesagt werden, daß Mammaverkalkungen verdächtig auf das Vorliegen eines Karzinoms sind :

1. mit abnehmender Größe,
2. mit zunehmender Anzahl,

3. mit unterschiedlicher Form und Größe der Einzelverkalkung,
4. mit unregelmäßiger Form und Größe der Einzelverkalkung und
5. mit herdförmiger Anordnung.

Je mehr der genannten Kriterien erfüllt sind, desto größer wird der Verdacht auf Malignität.

Die Häufigkeit des Nachweises von Verkalkungen in der Mamma ist methodisch bedingt. Mammographisch fanden sich insgesamt in 23,7 % der Fälle Kalkeinlagerungen, mikroradiographisch in 35,7 % der Fälle und histologisch in 43,6 % der Fälle. Das gleiche gilt für die sogenannten Mikroverkalkungen. Diese fanden sich mammographisch in 17,3 % der Fälle, mikroradiographisch in 35,7 % der Fälle und histologisch in 43,6 % der Fälle.

Statistisch läßt sich nicht nur sichern, daß Verkalkungen überhaupt bei malignen Erkrankungen häufiger sind als bei benignen, sondern auch, daß die sogenannten Mikroverkalkungen signifikant häufiger in Karzinomen vorkommen. In einzelnen Fällen wurden diese "carcinom-typischen" Verkalkungen aber auch bei benignen Erkrankungen der Mamma nachgewiesen. Für die solitären punktförmigen Verkalkungen läßt sich ebenso wenig wie für die grobscholligen intraduktal oder interstitiell gelegenen Verkalkungen ein Unterschied in der Häufigkeit des Vorkommens bei benignen und malignen Erkrankungen der Mamma sichern.

Sichere Aussagen über die Häufigkeit des Vorkommens von Kalzifikationen, insbesondere von sogenannten Mikroverkalkungen bei den verschiedenen histologischen Typen von Mamma-Karzinom sind aufgrund der relativ kleinen Fallzahl nach Aufschlüsselung nicht möglich. Allerdings scheinen Mikroverkalkungen bei

duktalen Karzinomen im Vergleich mit den anderen histologischen Karzinomtypen häufiger zu sein.

Die mikroradiographischen Untersuchungen waren bei der Suche nach Verkalkungen in der Mamma eine wertvolle Ergänzung zur Mammographie und den feingeweblichen Untersuchungen. Die Mikroradiographie zeigt nicht nur die Morphologie, sondern gestattet auch Hinweise auf die Morphogenese der Verkalkungen.

Die vorliegende Untersuchung erlangt in sofern Bedeutung für die Klinik, als sie erneut den diagnostischen Wert der Darstellung von Verkalkungen in der Mamma, insbesondere des Nachweises sogenannter Mikroverkalkungen unterstreicht. Die Suche nach Mikroverkalkungen bei Verdacht auf das Vorliegen eines Mamma-Karzinoms muß durch Optimierung der Aufnahmetechnik (Strahlenqualität, Filmqualität, Objektkompression, Feldausblendung usw.) und der Technik der Filmauswertung (Ausblendung suspekter Bezirke, Lupenbetrachtung) unterstützt werden. Die beschriebenen morphologischen Kriterien und die vorgelegten Zahlen zeigen, daß vom Radiologen eine Probeexzision bereits dann empfohlen werden muß, wenn mehr als eine punktförmige Verkalkung in einem umschriebenen Gewebsareal der Mamma nachweisbar wird.

VI. L I T E R A T U R

- ASCHOFF, L. Verkalkung
Ergebn.allg.Path.path.Anat. 8 ,
561 ff, 1902
- BLACK, J.W. und YOUNG, B. A radiological and pathological
study of the incidence of calcifi-
cation in diseases of the breast
and neoplasms of other tissues
Brit.J.Radiol., 38 , 596-598,
London 1965
- BRANDT, G. und BÄSSLER, R. Pathomorphogenese experimenteller
Verkalkungen in der weiblichen
Brustdrüse
Virchow Arch. (Path.Anat.) 348 ,
139 - 154, 1969
- BUCHWALD, W. und HÜLSE, R. und FASSL, H.
Zur Differentialdiagnose des ma-
lignen Herdschattens in der Mammo-
graphie
Röfo 112 , 369 ff, 1970
- BUTTENBERG, D. und WERNER, K.
Die Mammographie
Stuttgart 1962 (Schattauer)
- EGAN, R.L. Experience with mammography in a
tumor institution - Evaluation
of 1000 studies
Radiology 75 , 894 ff, 1950
- EGAN, R.L. Mammography
Springfield/Illinois 1964 (Thomas)
- EGAN, R.L. Fundamentals of mammographic dia-
gnosis of benign and malignant dis-
eases
Oncology 23, 126-148, Basel-New York
1969

- FINSTERBUSCH, R. und GROSS, F.
Kalkablagerungen in den Milch-
und Ausführungsgängen beider
Brustdrüsen
Röntgenpraxis 6 , 172-174, 1934
- GERSHON-COHEN, J.
Breast Roentgenology - Historical
Review-
Amer.J.Roentgenol. 86 , 879 - 893,
1961
- GERSHON-COHEN, J.
Atlas of Mammography
Berlin-Heidelberg-New York 1970
(Springer)
- GERSHON-COHEN, J. und BERGER, S.M.
Breast cancer with microcalcifi-
cations - diagnostic difficulties-
Radiology 87, 613-622, 1966
- GERSHON-COHEN, J. und INGLEBY, H. und HERMEL, M.B.
Roentgenographic diagnosis of cal-
cifications in carcinomas of the
breast
J.A.M.A. 152, 676-677, 1953
- GERSHON-COHEN, J. und LIU, L.S. und BERGER, S.M.
Calcareous patterns in breast can-
cer
Amer.J.Roentgenol. 88, 1117-1125,
1962
- GERSHON-Cohen, J. und SCHORR, S.
The diagnostic problems of isola-
ted, circumscribed breast tumors
Amer.J.Roentgenol. 106, 863-870,
1969
- GIARELLI, L. und TANTALO, L. Calcifications in carcinoma of the
breast and in its metastases
Riv.Anat.pat. 22, 209-243, 1962

- GRICOUROFF, G. und CHAVANNE, G. und ROUSSEAU, J.
Substratum histologique des calcifications décélées par la radiographie dans les cancers mammaires
C.R.Soc.Biol.Paris, 145/7-8,
558-9, 1951
- GROS, CH.
Les maladies du sein
Paris 1963 (Masson)
- HAMPERL, H.
Zur Frage der pathologisch-anatomischen Grundlagen der Mammographie
Geburtshilfe und Frauenheilkunde
28, 901-916, 1968
- HASSLER, O.
Microradiographic investigations of calcifications of the female breast
Cancer 23, 1103-1109, 1969
- HERMANUTZ, D. und LINZBACH, C. und ZERWAS, M.
Der informationsgehalt röntgenologischer Zeichen im Mammogramm bei malignen und benignen Mammaerkrankungen
Röfo 117, 286-297, 1972
- HOEFFKEN, W.
Tumorgröße, Ausbreitung und Lokalisation des Mamma-Karzinoms
Vortrag auf dem Deutschen Röntgen-Kongreß 1968 in Hamburg
- HÜPPE, J.R.
Optimierung der Mammographie aus klinisch-radiologischer Sicht
Radiologe 10 , 127-136, 1970

- KOEHL, R. und SNYDER, R. und HUTTER, R. und FOOTE, F.
The incidence and significance of
calcifications within operative
breast specimens
Am.Journ.Clin.Path. 53, 3-14, 1970
- LEBORGNE, R.
Diagnosis of tumours of the breast
by simple roentgenography - Cal-
cifications in carcinomas -
Amer.J.Roentgenol. 65, 1-11, 1951
- LEVITAN, L.H. und WITTEN, D.M. und HARRISON, G.E.jr.
Calcification in breast-disease
- mammographic-pathological corre-
lation -
Amer.J.Roentgenol. 92, 29-39, 1964
- MEYER, W.W. und STELZIG, H.H.
Verkalkungsformen der inneren ela-
stischen Membran der Beinarterien
und ihre Bedeutung für die Media-
verkalkung
Virchows Arch.path.Anat. 342, 361f
1967
- MICELI, R. und CAVARA, G. und ORLANDI, G. und FAVERO, A.
Studio semeiologico delle calcifi-
cazioni in mammografia
Ann.Radiol.Diagn. 42, 311 ff, 1970
- PRECHTEL, K. und PÖSCHL, M.
Erläuterungen zur Morphologie der
Mastopathie und der Mammaverkal-
kungen
Röfo 118, 455 ff, 1973
- ROSEN, P. und SNYDER, R. und FOOTE, F. und WALLACE, TH.
Detection of occult carcinoma in
the apparently benign breast biop-
sy through specimen radiography
Cancer 26, 944-952, 1970

Für die Überlassung der histologischen Befunde bin ich Herrn Professor Dr. H. BREDT, Direktor des Pathologisch-Anatomischen Institutes der Universität Mainz, und Herrn Professor Dr. V. FRIEDBERG, Direktor der Universitäts-Frauenklinik Mainz, für beratende Unterstützung Herrn Professor Dr. R. BÄSSLER, Herrn Professor Dr. F. KÖSSLING, Herrn Professor Dr. K. Martin und Herrn Dr. R. SCHÄFER zu Dank verpflichtet.

Für die Beratung bei statistischen Fragen danke ich Herrn Dipl.-Math. J. MAU vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz (Direktor: Professor Dr.Dr. S. KOLLER).

Ferner bedanke ich mich bei Herrn Photomeister H.G. GOETSCH (Institut für Klinische Strahlenkunde) für die Anfertigung der Abbildungen.

Lebenslauf

Am 28. Juli 1948	wurde ich als Sohn des Kaufmanns Theodor Riedel und seiner Ehefrau Edith, geb. Rama, in Salzgitter ge- boren.
Im April 1953	wurde ich in Hildesheim eingeschult.
Im Dezember 1957	zogen wir nach Burgsteinfurt, wo ich zunächst weiter die Volksschule be- suchte und
im April 1959	in das dortige Gymnasium aufgenommen wurde.
Am 12.7.1967	bestand ich hier mein Abitur.
Ende September 1967	verzogen wir nach Mainz, wo ich
mit dem Wintersemester 1967/1968	mein Studium an der Johan- nes Gutenberg-Universität begann, zunächst im Fach Chemie.
Im Sommersemester 1968	erfolgte die Umschreibung in die Medizinische Fakultät.
Im Herbst 1968	bestand ich hier das Vorphysikum,
im Herbst 1970	das Physikum.
Am 13. Dezember 1973	habe ich in Mainz mein Staatsexamen erfolgreich bestanden.
Am 28. Dezember 1973	habe ich in Glückstadt die Studentin Fraucke Rörler geheiratet und bin mit meiner Frau nach Kiel gezogen.
Seit Januar 1974	bin ich als Medizinalassistent tätig.

